Flash Notes

Microbiology | Volume 1 chapter 22

دايما شغل ال transplantation بيبقى من نوع ال allograft فلما أزرع tissue من شخص لشخص غريب عليه ، طيب و أنا هجيبله واحد matching إزاى يعنى ، إذا كان صعب تلاقى اتنين عندهم نفس ال match إلا لو كانوا identical twins ، يبقى الحل ايه خلاص نرضى باللى ربنا قسمهولنا ناخد من اى حد كتر خيره اللى حب يتطوع و نحاول احنا نتدخل و نمنع ال rejection ، السؤال ده مهم جدا و علشان كده عاملهولك ب scheme فى الاخر لازم تعرف الخطوات بتاعة التدخل إزاى بنتدخل لمنع ال rejection

١- by selection of the donor

أضعف الإيمان بصوا أدينى بقول اهو و هذا أضعف الإيمان إن يكون ال donor و ال recipient يبقوا of the same blood group يعنى ال ABO system يبقى فيه matching ، ال ABO system يعنى لو ال recepient بتاعى ، ال recepient هو الأساس اللى بشتغل عليه ، واحد محتاج kidney أروح أدورله على donor صح

نمرة واحد هجيبله donor of the same blood group أو يكون general donor يعنى الراجل بتاعى blood group A يا أجيبله A زيه يا أجيبله O مينفعش أجيبله B بقى لانه هيحصل ايه هيحصل rejection من أنهى نوع hyper acute ليه بقى لان المرادى ال recepient بيبقى already عنده ال antibody against blood group antigens بتاعة ال donor ، هو انت لما تكون blood group A يبقى عندك ال antibody ضد ال B ، طب لو انت blood group A و زرعتلك organ من واحد blood group B .. ال antibody جاهزة موجودة فال rejection هيحصل فى دقايق ، يبقى الABO matching مهمin order to avoid hyperacute rejection هى المتوقعة تحصل دلوقتى لان فى preformed antibodies against الABO system دا أضعف الإيمان ودى سهلة مطلوب donor blood group A /B/ABO هنلاقيه

٢- histocompatiility testing

لو رحنا بعد كده لـ إزاى نعمل matching بين ال tissues و بعضها حاجة اسمها histocompatiility test

histo يعنى أنسجة و compatibility يعنى توافق ، إزاى بعرف إن ال tissues دى متوافقة و لا لأ ، طبعا ال tissue تتوافق إذا كانوا identical ، و identical طبعا إذا كانوا monozygotic twins و دى حاجة very rare إنك تقدر توفرها ،مش أى واحد محتاج transplantation هجيبله توأم يعنى طيب بين ال donor و ال recepient الغرب عن بعض اللى هو ال allograft بعمل ايه بعمل حاجة من اتنين بعمل HLA typing بإما serological بإما molecular

١-serological

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

نشرح ال serological مهمة أوى هى دى اللى بتتعمل فى المعامل أنا بجيب test tubes صغيرة كده كتير بتاع ١٠٠ مثلا أو بدل ال 100 test tubes الصغيرين بيكون فى حاجة اسمها micro titer plate للى مشافهوش بيبقى عامل plate بلاستيك كده بيكون فيه حفر فيه wells زى بتاع ELISA كده عاملة زى بتاعة الرسام اللى هو بياخد الألوان فى البالتة بتاعتة دى حتى بالتة جاية من plate يعنى اللى عنده ميول فنية البالتة بتاعة الرسام هى اللى بيخلط فيها الألوان دى ، هى عبارة عن plate بلاستيك فيه wells فيإما أجيب ال plate ده يإما مش مشكلة اعتبر جبت small tubes

و عندى ال recepient اهو هبدأ بيه عايز أختبر ال HLA type بتاعه ، مش احنا قلنا إن كل واحد فينا class 1 بالنسباله عنده 2A antigens و 2B و 2C واخد واحد من الأب و واحد من الام يعنى انت ممكن تكون A1 و A20 صح و ممكن تكون B4 و B21 و تكون C3 و C8 صح واخد A1 من الام و هكذا ، مش دا ال tissue type بتاعتك ، طب أنا أعرف ال tissue type بتاع كل واحد فيكم إزاى ، إيه الأنسجة أو الخلايا اللى أقدر أخدها منك أختبر فيها ال tissue type بتاعك أخد ايه ← أخد white blood cells هى دى اللى بدأنا بيها الشغل هى دى اللى عملنا عليها ال HLA ال Human Leucocyte antigen و ما أسهل إن أنا أخد منك white blood cells ان لو سحبت منك عينة دم و عملتلك centrifugation و أخدت ال layer اللى بين ال RBC's و الserum هى دى ال white blood cells طب لو أنا عامل suspension ل white blood cells و خدت شوية white blood cells منك فى كل tube من دول كل دى أنابيب بتاعتك انت ، up to 100 انبوبة تقريبا ، أجى فى الأنبوبة الأولانية و أحط ايه حد يفكر طالما ناوى أعمل serological ، هدور على antigen عندك هحط ايه انهى antibody هحط ← monoclonal antibody against مين؟

فى ال well الأولانى فى الأنبوبة الأولانية أحط monoclonal antibody against ال A antigen نمرة واحد و فى ال well التانى against A2 ، A3 ، A4 لحد ما أخلص ال٢٤ كلهم ،

مش فى ٢٤ A possibility ، و أروح راجع لل B ال well الأول B1 ، B2 لحد B52

الصف التالت C1 و C2 لحد C11 يعنى احنا محضرين فى المعامل monoclonal antibody against HLA type و بحط نقطة من كل antibody على كل أنبوبة على ال leucocytes بتاعتك نعم

طب ايه اللى هيحصل فى ال tube تعال نشوف كدا و نكبر الأنبوبة تعال نفترض رقم ، لو انت A1 ايه اللى هيحصل فى الأنبوبة الأولى.... مش هيحصل فيها agglutination و لا precipitation ، ال antibody هيمسك فى ال leucocytes و مش هيعمل حاجة يعنى ال reaction حصل بس أنا مش شايفه ، عايز أشوفه بوضوح أروح حاطط complement يبقى بنضيف complement فى كل ال tubes ،

ال complement هيعمل ايه هيحصله fixation و activation المهم هيعمل ايه فى الاخر lysis of the cells

طب أنا هبص على الخلايا مش هعرف أميز الخلايا اللى حصلها lysis من الخلايا الـ intact نروح حاطين حاجة اسمها vital stain صبغة، معنى كلمة vital يعنى الخلايا الحية ترفضها تقاومها و يبقى الخلايا اللى حصل فيها lysis هتتلون ، فى صبغة اسمها trypan blue بنستخدمها كتير فى الاختبارات دى الخلايا اللى حصل لها lysis بتاخد الصبغة بقت لونها أزرق و الخلايا السليمة متاخدش الصبغة

يبقى لو مريض عنده الـ HLA بتاعته A1 وعمل الاختبار ده الاقى ايه ←

- الأنبوبة بتاعة **A1** لونت، لكن أنبوبة A2 و 3 و 4 لا، لحد ما نوصل لـ A التانية اللى هي A 20 تتلون.

طب و **الـ B** ← الـB 4 تتلون و الـ B مش عارف نمرة كام تتلون، ٦ أنابيب فى الاختبار ده هيلونوا لان كل

واحد عنده 6 antigens، يبقى رحت أسجله بقى و أقول له، أقوله إذن HLA كالاتى عندك A1 و A 20 و عندك B3 و B كذا و عندك C كذا و C كذا طب دا الrecipient
يبقى ساعة لما أجى أزرع أدور على واحد يكون as close as possible ليه؟ يعنى لو منطبق فى الستة دول يا ريت إن مكانش ياخد بخمسة بأربعة يكون الـ matching بينهم أفضل ما يكون دا اسمه serological.
تعالا أديك مثال الكتاب كاتبهولك لو انت عندك واحدة من الـ B بتاعتك كانت B 27 و الأنبوبة اللى فيها الـ leucocytes حطيت antibody against الـ B27 ، إيه اللى حصل ←
- الـ antibody اللى ضد الـ B27 لقى الـ B27 antigen موجود على الخلايا بتاعتك حصل binding يعنى حصل reaction و الـ complement حصله fixation و activation، الخلية حصلها damage، الصبغة دخلت يبقى الخلايا تلون هنا صح لكن فى الأنبوبة اللى أنا حطيت عليها antibody ضد حاجة تانية غير الـ B27 و ليكن antibody ضد الـB8 مثلا الـ antibody اللى ضد الـB8 ملقاش B8 لقى B27 محصلشreaction و الـcomplement محصلوش fixation و لا activation و الخلية محصلهاش damage الخلية بقة unstained لان الصبغة مدخلتهاش يبقى الأنابيب اللى متصبغتش دا مش الـ HLA بتاعة المريض لحد ما الاقى الأنابيب الملونة اللى الصبغة دخلة فيها يبقى فعلا دى اتصبغت، يعنى هنا دا الـ antigen اللى موجود عند الـ recipient يبقى كده عرفة الـ HLA بتاعته
كان فى طريقة تانية لمعرفة الـ HLA هي more accurate صحيح بس فيها شغل كتير و صعبة و غالية

الـ molecular typing

مش انت عندك الكروموسوم نمرة ٦ هو اللى عليه الـ genes بتاعة الـ A و الـ B و الـ C خد الخلايا بتاعة المريض و خد الـ chromosome بتاعته و اعمل PCR، كبر الكروموسوم نمرة ٦ و ادرس الـ genes بتاعته by probe technique يبقى **PCR** و **probe** يعنى genetic study يعنى بالـ molecular method اللى بيقولوا عليه تحليل الـ DNA، هو دا تحليل الـ DNA بتاع إثبات البنوة حاجة مشابهة كده، باخد الـ chromosomes بتاعة الأب و الـ chromosomes بتاعة الأم و أكبرها و أشوف chromosome الابن و أخد شوية من هنا و شوية من هنا و أ دا تحليل الـ DNA بتاع إثبات البنوة ، هو نفس الطريقة و نفس التحليل بس صعب و غالى مكلف فإحنا معظم المعامل بيعملوا الـ serological tissue typing لكن ممكن نلجأ لل molecular tissue typing

طب ايه رأيك هو الـ major histocompatibility complex هو المسئول عن الـ rejection بس و لا كان فى other antigens ؟
كان فى blood group antigens و دى اتفقنا إننا هنتفاداها
الـ major و أدينا دورنا بقدر الإمكان على واحد matching يبقى أكيد فى حاجات minor مبنختبرهاش فى المعامل لكن ممكن نتفاجىء إنها عملت rejection
طب يبقى الحل أعمل ايه هو أنا هقعد أدور على الـ minor و أقعد أعمل tissue typing لل minor كمان ! ماتيجى نعمل test نشوف الشخص ده الـ recipient هيتعرف على الـ donor بشكل عام و لا لأ حاجة زى الـ cross matching بتاعة الـ blood grouping أثناء الـ blood transfusion ، ماتيجوا نعمل حاجة اسمها **mixed lymphocyte reaction**

mixed lymphocyte reaction

هات أنبوبة اهى و هات الـ T-lymphocytes بتاعة الـ recipient يعنى خد دم من المريض و افصل الـ T-cells بتاعته و حطها فى أنبوبة و حط عليها growth medium يعنى medium يallow الـ-T lymphocytes انهم يعيشوا و ي replicate لو حبوا

و هات الـB lymphocytes بتاعة الـ donor اشمعنا الـ B فكروا، كان ممكن أجيب الـ T برده بتاعة الـ donor اشمعنا الـ B ؟

عشان عليها الـ classes 2 لأنها antigen presenting مش الـ B lymphocytes واحدة من الـ antigen presenting cells

أنا بجيب خلايا عليها both classes فأنا هجيب الـ B بتاعة الـ donor و عشان تتأكدوا إن أنا مش قاصد إنها تطلع antibody و لا حاجة دا أنا بعملها inactivation بعملها irradiation يعنى علامة X جوا أهو يعنى أنا مش عايز الـ donor هو اللى يستجيب لـ recipient، دا أنا عايز الـ recipient هو اللى لو شاف الـ donor ← foreign

هو اللى يستجيب ،

دى الـ lymphocytes بتاعة الـ recipient أكتب TR ، R يعنى recipient

Tr يعنى بتاعة الـ recipient و Bd يعنى بتاعة الـ donor

عملة inactivation لـ B بتاعة

الـ donor وسبت الـ T بتاعة الـ recipient ← active و حطتلها growth medium علشان لو حبت تـ proliferate تلاقى المتطلبات بتاعتها، طيب الخلية اللى هتـ divide علشان تصنع خلية جديدة تـ proliferate من ضمن احتياجاتها nucleotides، هم مين الـ nucleotides؟

Adenine ! حطينا Adenine، Guanine ! حطينا Guanine، Cytosine ! حطينا Cytosine

Thymine ! حطينا Thymine وهكتب **t** علشان أميزها عن T اللى موجودة ديه وهكتب عليها نجمة **t***

يعنى ايه نجمة؟ يعنى radioactive ، الـ Thymine أو الـ Thymidine اللى حطيته فى الـ tube ديه ميزته انه radioactive.... ماذا يحدث لو الـ recipient والـ donor نفس الشخص؟ يعنى لو عملت الـ test ده على بني ادم واحد خدت الـ B بتاعته والـ T بتاعته عملت inactivation لـ B وحطيتهم مع بعض فى tube واحدة تتوقعوا ايه ؟

ولا حاجة. الـ T هتشوف الـ B على انها self مش هيحصلها لا هياج ولا reaction ولا حاجة خالص.

- **ماذا يحدث لو الـ Bوالـ T دول بتوع monozygotic twins؟**
  ولا حاجة، الـ B والـT شايفين انهم نفس الشخص.
- كل ما الشخص اختلف: الـ donor عن الـ recipient كل ما بقى فى بينهم miss matching .
  كل ما الـ T تتعرف اكتر على الـ B على انها foreign، طب ودا يهيج الـ T اكتر صح!
  يـ proliferate أكتر.
- وهما بيـ proliferate بيحتاجوا الـ thymine يقوموا ياخدوا الـ thymine جواهم صح! .. يعنى لو عملت خلايا T صغيرة كدا جديدة يبقى ايه اللى جواهم؟؟
  الـ(t) اللى هو radioactive thymine خدوه وهما بيـ divide فبقت الخلايا دى radioactive مش كدا؟ .

- طب أقيس الـ radioactivity ازاى اذا كان الـ fluid نفسه فيه radioactive thymidine ؟

بال centrifigation واخد الsupernatant ارميه ..وأغسل ال cells كويس من برا . وأتفرج على ال deposit فيه radioactivity ولا مفيش!

ونعمل curveكدا كل ما ال radioactivity زادت، كل ما دا معناه ان ال donor وال recipient مش مناسبين لبعض .. ان ال T lymphocyte اتعرفت على ال B انها foreign وعملت reaction رهيب.

وكل ما ال radioactivity قلت، كل ما معناها أهو فى matching الى حد ما، فيبقى curve كدا يقيسوا radioactivity .. دا اسمه ايه ال test دا اسمه mixed اعرف ليه mixed ؟ عشان خلطت ال lymphocyte عشان خلطت ال lymphocyte بتاعت ال donor بال lymphocyte بتاعت ال receptor.

Mixed lymphocyte reaction

تانى: بنشوف ال response بتاع ال lymphocyte recipient لـ antigen اللى expressed على ال donor cells

يمين الكتاب مش قالك بنجيب مين! بجيب ال B lymphocyte بتاعت ال donor عشان عليها كل ال MHC antigens وبجيب ال T lymphocyte بتاعت ال recipient وأحطهم مع بعض فى tube ، وأحط radioactive thymidine فلو حصل activation لـ T cells هيتبعه proliferation.. وهما بي proliferate هياخدوا radioactive thymidine جواهم ، بكشف بعد كدا على ال intracellular radioactive thymidine وكل ما لقيته زيادة ، كل ما دا معناه mismatching.

سؤال:

لو عايز أعمل العكس، امتى أعمل العكس؟

امتى أختبر ال donor reactivity against recipient tissues ؟

لو خايف من ال graft versus host disease.. دا يحصل امتى؟

- لو بزرع bone marrow.. لو بزرع bone marrow فى واحد immunosuppressed أنا مش منتظر انه عنده active lymphocyte ولا هيا respond .. ما هو لو عنده active lymphocyte ما كنتش احتجت أزرعله bone marrow دا شخص immunosuppressed بيتعرض لـ radiation حاصله bone marrow depression فال donor بيسلم النمر ... يعنى الخلايا بتاعته مش reactive لكن أنا بزرع immunocompetent donor bone marrow.. هنا فى حالة ال graft versus host disease ال donor tissue هوا اللى هيتعرف على ال recipient cells .. فلازم أختبر ال reactivity of the donor lymphocyte against ال antigens بتاعت ال recipient، يعنى بعمل العكس فى حالة ال graft versus host disease.

*على فكرة انت ملكش اختيار أوى فى حتة ال matching، يعنى لو عندك recipient محتاج kidney، طب كنت بقى بتقعد تتّتك وتعمل نفسك ايه! متنفعش ال kidney دا انت ما بتصدق تلاقى متطوع ، والمتطوع ممكن ما يكونش matching، تضطر تاخده صح ولا غلط؟ بس نعمل ايه بقى! كل شغل ال transplantation شغال ع النقطة دى.

بندى immunosuppressive agent أو therapy ،

طب ناخد شوية كلام الأول :

فيم يستخدم الـ immunosuppressive drugs ؟

تستخدم يا اما for treatment يا اما for prevention of graft rejection أو graft versus host disease كمان.. يعنى لو من أول ما بزرع أو من قبل العملية أبدأ الـ immunosuppressive therapy عشان أ prevent الـ rejection ، يا اما لو مستقبلا بعد الزرع حسيت ان فى rejection وشك ممكن برده أستخدمها لمنعه أو لعلاجه .. يبقى تستخدم فى العلاج أو الـ prevention of rejection .

* الدكاترة هقولكم بيعملوا ايه؟

أبدأ بال immunosuppressive agent وبعدين مش عايز أعيِش العيان عليه على طول فبسحبها gradually.. وأنا بسحبها بخش بعمل monitor لل leucocytic count وال lymphocytosis، لقيت بعد ما سحبتها المريض لسه كويس، مفيش lymphocytosis يبقى حلو، الـ dose دى كويسه، أفضل أسحب gradually لحد ما أوصل لل dose اللى الاقى هيحصل فيها lymphocytosis أروح راجع لآخر dose كانت محافظة انه محصلش proliferation لل lymphocytes.

مع الوقت ممكن يكون فى low grade recognition ، بلاقى العيان كل شويه، بعمل monitor وأشوف الـ blood picture الاقى الـ lymphocytes بتزيد، يبقى ادا نديله immunosuppressive agent وأسيطر بيها على معادلات الـ rejection اللى قد تكون مستمرة عند المريض، بس فى عيب للأسف: طالما بتدى generalized immunosuppressive agent يبقى أنت بتعرض المريض بتاعك ل infection ولو حصل infection لأنه immunosuppressed ممكن للأسف يكون الـ infection خطير قد يكون fatal.

*كلنا شوفنا الفيلم العربى بتاع جرى الوحوش! الفيلم بتاع محمود عبد العزيز ونور الشريف وحسين فهمى.. بتاع الـ interleukin بتاع أسال العليل ولا تسالش التحاليل، هو فى بس خيال علمى فى بداية الفيلم.. زرع anterior lobe، الـ pituitary ما بتتزرعش. القرد لسه بيتنطط ولا ما بيتنططش! عرفتوا الفيلم أهو، المرة الجايه أجيبلكم فيلم العار ولا لا خلى العار لما تطلع النتيجة.. فيلم العار بعد النتيجة.

فيلم جرى الوحوش من أجمل الأفلام المصرية اللى اتعملت فيها حقائق علميه صح..هو بس الاول الفكرة الخيال العلمى بتاع زرع الـ anterior lobe of pituitary بس بعد كدا أفكركم بنهاية الفيلم، نور الشريف بعد ما زرع عاش على immunosuppressive agents ..ها حصله ايه؟ infection أودى بحياته فى نهاية الفيلم.

* دى الفكرة اننا نقول خد بالك، ما هو سهل أوى ان أنا أزرع وأفضل معيِش العيان على immunosuppressive agents

بس مش هيبقي امان لان اللي هيجبله generalized immunosuppression ممكن يجبله اي opportunistic infection وقد يكون fatal

قولي امثله لـ immunosuppressive agents؟

بعضكم هيسال هو انا هحفظهم؟ دا بييجوا give reason ، فيهم حاجات سهله. يعني مثلا لما اقولك هدي زي inflammatory agent

١- الـ corticosteroids

مش هتحتاج تحفظها. انت عارف ان ال corticosteroids دا anti inflammatory steroidal drugs مش كدا؟ بردو بيعمل immune suppression ويمنع ال inflammation. معروف ال cortisone، دي سهله

لكن بص دي تحفظها و تحفظ ليه...

٢- inhibitors of cytokine production

احفظ cyclosporine.

جت سؤال ف الامتحان قالك give reason ليه بدي cyclosporine للمريض اللي بيعمل transplantation؟

في بعضكم ع فكره فهلوى شويه. ليه؟ يقلك نص الدرجه ولا الدرجه كلها.

to prevent graft rejection اقدر اقول غلط؟ الراجل بيتكلم صح اديله نص الدرجه لكن ماقالش بالتفصيل هو ايه اللي هيحصل.

ه prevent ال rejection ازاي؟ ه prevent ال rejection by inhibition of release of cytokine من ال T helper خصوصا IL2 و INF gamma، يبقي بندي ال organism لهذا الهدف، يروح لل T cells ويمنع ال cytokine release. بعملهم blocking.

٣- anti-proliferative drugs

كلكم سمعتوا عن ال methotrexate دا بيمنع ال cell proliferation وفي واحد تاني. احفظ واحد. في واحد اسمه AZA اذي اسم ع مسمى مؤذي بيمنع ال Proliferation، azathioprine او ال methoinexate سمعتوا عنه في مناهج اخري دا بيمنع الcell proliferation يقوم يمنع ال T lymphocyte من انهم يحصلهم proliferation لانه بيمنع ال DNA replication

فيمنع ال proliferation بتاع ال lymphocytes

اعرف كل واحد بيعمل ايه؟ الافضل والاجمل اللي كل الجراحين بيفضلوه monoclonal antibodies ضد ايه؟ اصل

ال monoclonal antibodies بيبقوا highly specific شوف انت هدفك ايه؟ عايز تضرب ال T lymphocytes كلهم دلوقتي بس مبدئيا لحد ما ال graft ينجح استخدم monoclonal antibody ضد CD3

اشمعنا اختارو الـ CD3؟

موجود في كل ال mature T lymphocytes، انا عايز اضرب ال immature ليه؟

دا ال immature دول انا عايزهم دلوقتي عشان لما العيان يبقي يتظبط يرجعوا يبقوا mature

انا عايز اضرب ال mature T lymphocytes استخدم monoclonal antibodies against CD3 لان دا رمز ال maturation لو تفتكرو موجود ع كل mature T lymphocytes طب عايز اضرب ال T cytotoxic

بس ... اخّضر monoclonal antibody against CD8

طب عايز اضرب الـ T helper؟

monoclonal antibody against CD4

دا ميزة ال monoclonal antibody انه بي inhibit بقي هنا selectively

مش هيضربلك كل الimmune system ودا الافضل هنا ف هذه الحاله

بصوا اخيرا يا ولاد المدخل التالت ف انجاح transplantation ان كان لازال حلم لم يتحقق لم ينجح اسمه antigen specific induced tolerance

الـ dose

قلنا ان ال immune system بي respond within optimum dose

قبل ال dose دي او بعديها بيحصل حاجه اسمها low dose tolerance او high dose tolerance يعني ايه؟

بص الفكره لو انا جبت donor antigen بـ very low concentration وحقنتها ف recipient يقوم يحصل low dose tolerance طب هي كلمة low دي يعني كام؟ شفت المشكله؟ احنا احيانا نتكلم نظري جميل تيجي نطبق. انت تقصد ايه ب low dose؟ يعني اد ايه؟ اجيب ايه بالظبط عشان تحققه طب high dose. هو في اعلي عن انك تحط kidney بحالها؟ دا انت زرعت kidney وحصلها rejection

high الي اي درجه يعني؟

يعني اجيب ال donor كله واحطه الاول جوا ال recipient وبعدين اخرجه و اسيب ال kidney. فكلمة high و low دي كلمه مطاطه

وبعدين بص بقي القاعده دي معندكش غير اختبار واحد فرصه وحده يعني لو جبت مثلا منار و سلمي خدت antigen من منار بحقنها ف سلمي ومتخيل ان دي low dose طلعت مش low dose وحصل response عند سلمي ، انتهي ، دا انت عملت sensitization لل recipient. يعني مينفعش تنقل اي organ والا هيحصل hyperacute rejection

يبقي كل زوج من ال recipient وال donor ملهمش غير اختبار واحد فرصه وحده فكلمة high و low لانها مش محدده القصه لسه under experiment under trial لكن لو وصلنا و نجحنا ف يعني ايه low dose و يعني ايه high dose و ازاي أ induce ال tolerance و ينجح ال transplantation و يدي حل للمشكله. دا الحلم اللي لو اتحقق سينجح ال transplantation ان انا أ induce tolerance ف ال recipient against ال donor

تاني عشان لو حد فاته حاجه. عملهالك scheme صفحه كامله اهي scheme احط بس ايه حط رجلك ع الطريق

how to prevent

من اهميه الموضوع يعني اضعف الايمان تحفظ ال scheme دا

how to prevent graft rejection واحد عندي ٣ مداخل عاليه

١) by selection of the donor
٢) by immunosuppressive therapy
٣) by antigen specific tolerance

ترجع لواحد اللي هي كانت by selection of the donor يا اما ABO matching يا histocompatibility

ال histocompatibility testing ال reaction is mixed lymphocyte او tissue typing

tissue typing

يتم بطريقتين يا serological يا molecular ب PCR

الاسكيم دا يبقي ف ذمتك التفاصيل تيجي بقي مع الوقت مع المزاكره

تم بحمد الله هذا الشابتر

TOLERANCE

طيب اخر كلمه قلناها كانت antigen specific ايه؟ هتسالني يعني ايه tolerance. اهو ال tolerance اهه شابتر٢٣ عنوانه tolerance يعني احنا مش مخليين نفسك ف حاجه. ها.حد نفسه ف حاجه تاني؟
tolerance # يقول لي tolerance لحظه بقي لازم تشاركوا مين يقول tolerance

يعني ايه tolerance؟

يعني ايه؟ يعني محصلش response انا عايز دي بس
absence of immune response

تعريف الـ tolerance

يعنى absence of immune response فاهمين؟ ايه ال فرق بينها وبين ال immunosuppression؟؟ لازم ال definition يبقى واضح ويتميز عن ال تعريفات الأخرى.
طيب absence of immune response بص بقى عشان اوصل للdefinition ده بيجى كل سنه، انا عايزك دايما يبقى فى ذهنك ال فرق بين ال tolerance وبين ال immunodeficiency
فال tolerance هو absence of immune response against certain antigen
مش ضد كل ال antigens، برضه طب وايه يعنى؟؟ ما هو certain antigen من ضمن كل ال antigens هتحصل لشخص عنده immunosuppression او واحد عنده immunodeficiency صح؟ الجمله الأتيه ان مقلتهاش ميبقاش ال definition اكتمل، in an otherwise يعنى فى شخص باستثناء بس انه مش بيستجيب للantigens دى a fully immune competent individual. Immunocompetent يعنى فعال مناعيا ال competence هى ال فعال يه دا عكس ال immunocompromised، immunocompromised يعنى شخص normal مناعيا فعال مناعيا لكنه بيبجى بس للantigens دى ولا يستجيب

عايز مثال مش هنختلف فيه؟

مش كلنا جوانا self antigen؟؟ طب خدت organ منى حطيته فى شخص تانى هيحصل rejection يعنى كان فى self antigen بقى موجود على ال kidney بتاعتى، اماال ليه immune system ماتعرفش عليه؟؟؟؟ ده اسمه auto tolerance، يعنى ال immune system بتاعى شايف ال self-component كما لو انها self يبقى ### absence of immune response to self بس other wise لو انا اتعرضت لأى organism اتعرضت لاى antigen هستجيب ولا ما استجبش؟ يبقى انا فعال مناعيا لكن مش بستجيب لل self component يبقى ده اشهر مثال كلنا هنتفق عليه auto tolerance

نبدأ بالـ auto

جبنا ال سنه ال لى فاتت لا ال لى قبلها define فى امتحان اخر ال سنه define من ضمن ال حاجات كان auto tolerance سهلة و مشهوره مين يجاوب؟
tolerance to self-antigens ال auto tolerance هو tolerance to self antigen غلط ال ال لى يقوللى

tolerance to self antigen كأن انا تعبت روحى وحطيت امتحان عشان يقول auto معناها self وانا مش هتعب نفسى واحطله درجات خالص، يعنى انا عمال احط امتحان عشان سيادتك تقوللى على فكره auto معناها self

تقوللى tolerance to self-antigen ترجع للجمله الأولى، وماتقوللیش ماهو ال كتاب مقال ش، ماهو ال كتاب كاتبها كده ، مش عرفتك يعنى ايه tolerance يعنى روح ال definition الأولانى وشيل كلمة certain وحط **Absence of a specific immune response against self antigen in an otherwise a fully immunocompetent individual**

ولو مقلتش كده هتنقص او مش هتاخد درجه خالص انا مبسألش انجليزى يعنى ايه auto ادى معنى self-tolerance.

كيف يكتسب الـ self-tolerance؟؟

طب سؤال قبل ما نروح لباقى تفاصيل ال tolerance هو انت عندك tolerance للself-components بتاعتك لو حصل فيها failure تتوقع ايه؟ لو ال immune system هي respond للself-component بتاعتك يعنى هيحصلك autoimmune disease عشان كدا ال chapter دا بعد ما يخلص هنتكلم عن failure of tolerance يعنى autoimmune disease

سؤال مهم ايه هو الـ mechanism of auto tolerance؟؟؟

ركز معايا بقى لأن هنا فى نظريه خطيره، مين فاكر نظريه اسمها colonal selection theory؟؟ محدش طيب بص بقى الأعجاز فى الخلق، early during embryonic life وانت فى اوائل ال embryonic life ربنا بيخلق جواك large number of B and T lymphocytes each is programmed or organized as a specific antigen.

يعنى ال B او ال T دى عليها receptor بيتعرف على ال antigen بتاعها مثلث، ال B او ال T دول عندهم receptor شكله مدور، ال B او ال T بيتعرفوا على antigen شكله مربع، ال T & B دول بيتعرفوا على antigen شكله مستطيل، وهكذا نظرية وحدة الخالق و وحدة الخلق تقوللى ايه دا ليه؟ عشان ربنا بيخلق جواك الB و الT اللى ممكن يتعرفوا على كل ال antigens اللى فى الدنيا وانت لسه حتى مخرجتش للنور وماتعرفتش عليهم.

فاللى خلقك خلق بقية المخلوقات وعارف انت ممكن تتعرض لايه فى اى وقت فى حياتك فخلق جزاك T & B بعدد ال antigens اللى احنا عرفناها ولسه ماعرفناهاش، كل ما يطلع antigen جديد ولا virus جديد نلاقى كان فى جوا B & T lymphocytes ممكن يتعرفوا عليه، ربنا حاطتهم عندك مخزن، مستودع ال B & T بما فيهم ال لى بيتعرف على ال self-component بتاع كل واحد فينا ... طب وبعدين و لسه ال immune system immature وقبل ما يحصله maturation ال B او ال T ال لى ممكن يتعرفوا على ال self-component بيسموهم كدا بين قوسين (self-reactive lymphocytes)

اللى مش فاهم ...... لو انت عندك tissue عليه antigen شكله مثلث يبقى لو كان ال immune system حصلله maturation كان ايه ال لى ممكن يحصل؟ ؟ كان ال B او ال T اتعرفوا على ال tissue بتاعتك و كسروه عملولك autoimmune phenomenon لكن قبل ما ال immune يحصله full maturation

بيحصل ايه؟؟

B & T بياخدوا جوله كده ويروحوا للprimary lymphoid organ: bone marrow, thymus و هناك بيتعرفوا على tissue antigen المختلفة الB or T اللى بيتعرفوا على tissue antigen بيمسكوا فى ال surface بتاع ال organ دا او ال tissue او ال antigen وال immune system بيقولك بص دول ممكن يعملولك مشاكل مستقبلا دول يغدروا بينا، ما تيجى نعملهم elimination، deletion او تضعف الأيمان inactivation يعنى نسيبهم عاشين بس يبقو negatively stimulated يعنى فى suppression عليهم.

تانى، واحنا صغيرين واحنا embryo بيdevelop جوانا large pole large number of B and T cells كل واحده programmed عليها receptor يمكنها من التعرف على antigen معين

those lymphocytes اللي يقدروا يتعرفوا على self antigen يحصلهم elimination ، يتشالوا من ال pole بتاعك أو destruction أو أضعف الايمان يفضلوا في جسمك بس يحصلهم inactivation يبقى عليهم نوع من الsuppression ... انت بقى حدث معايا بقيه النظريه مش أولها...اذن خدت من نصها..لما سعادتك تتولد بتتولد عندك ايه؟ الother B lymphocytes اللي ممكن ي recognize أي foreign body مش كدا !! فقلنا ايه بقى ساعتها ...شابتر ١١ في الimmunology... لما يخش الantigen وليكن antigen مدور كان الantigen بيselect الB أو الT اللي هيreact معاهم...يقوم يحصلهم proliferation و activation وكلام من ده... دي بقيه النظريه

يبقى الB والT اللي حصلهم deletion أو destruction وانت لسا في ال intrauterine life دا اسمه central mechanism of tolerance

يبقى معايا كده الmechanism of autotolerance حاجتين:

الcentral mechanism هو اللي أنا شرحته دا...الB و الT lymphocytes، الself reactive اللي ممكن يتعرفوا على الself component بيحصلهم deletion أو distruction ، early قبل ما الimmune system يبقى mature ...الprimary lymphoid organs اللي هو الbone marrow و الthymus... بيسموه central deletion أو colonal deletion أو central tolerance والاسم الرابع هو negative selection...

مش فاهم... جبتهالك بمثال الفكاهاني ، فاكرين !! لما الantigen بيخش بيختار الخليه الي هي react معاها دا اسمه positive selection... اللي هو زي منا أروح الفكاهاني أقوله عندك تفاح ! يقوللي اه أقوله طب أوزنلي كتير أصلي بحبه ، يوزنلي كتير، يقعد ي proliferate ، يوزن كتير...لكن ممكن أروح للفكاهاني أقوله عندك مانجه!! يقوللي أه أقوله طب ما تعملش حسابي ، دا اسمه negative selection أصلها بتعملي حساسيه، هتعملي autoimmune disease ... فلما اختار clone و أكسرهم و أخلص منه يبقى أسمه negative selectiom...

يعني اخترت الحاجه اللي مش عايزاها ، رميتها..لما بتيقى حاجه مثلا في البيت رز مثلا ياخد شوية رز يبص فيهم لقى بتاع , زلطة لقى مش عارف ايه يرميها يختار اللي مش عايزة ارميه بختار اللي كان هيؤذيني لو كلته اللي هيؤذيني لو حصللي maturation و ارميه طالما اخترت حاجة عشان ترميها مش عشان تستعملها بيسموه negative selection يبقى كلمة negative selection تساوي clonal deletion تساوي central tolerance كل ديه معاني واحدة.

هو انت و انت لسه during embryonic life كل الantigens بتاعت الtissues بتاعتك كانت already

developed مش في antigens مسه محصلهاش development؟ كل الantigens اللي عندك راحوا presentي نفسهم و يعرفوا نفسهم للlymphocytes في الprimary lymphoid organs طيب ده انت عندك الCNS عمره ما يوري نفسه للimmune system و قاعد في مكان sequester مستخبي و فيه بينه و بين الimmune system الblood brain barrier.

عندك الtesticular cells الspermatogenic cells في الtesticular barrier بينها و بين ال immune system. عندك الeye lens material عدسة العين جواها contents الimmune system ما يعرفهاش لان في thick avascular capsule. Capsule مفيهاش vessels ربنا عمل العدسة بتاعت العين لو فيها vessel يبقى شايف خطوط كدا طول ما انت ماشي طول الوقت فربنا خلاها avascular عشان الرؤية تبقى clear طيب كونها مفيهاش vessels حجبت ما بداخلها عن الimmune system اللي برا.

يبقى مش كل الantigens كانوا presented بهذا المنظر ساعة التعرف بدري في الimmune system صح ولا لأ! طب ايه اللي يحصل يعني سعادتك ممكن تتولد دلوقتي و انت جواك B او T ممكن تكون انت عندك tissue او antigen مربع اهو يناسب هذه الخلية و الB و الT دي محصلهاش elimination ايوه بس كان في عازل بينهم barrier , blood brain barrier , testicular barrier , capsular material حاجة عازلاهم عن بعض مش كدا.

طيبايه اللي يخلي الB دي طول الوقت حتى لو فرض انها هتشوف الantigen ممكن ماتستجبش يعني B self-reactive ممكن يبقوا موجودين؟ -نعم , طب ممكن يتعرفوا عاي ال antigen ده بشكل مباشر !أهو بيتعرفوا عليه أهو.. طب معظم ال B بيستجيبوا بعد ما ياخدوا help من مين؟؟ من الT ال T helper اللي هو سميناه T-dependent antigen صح!.. طب لو ال B لسه موجودة؟؟اللي ضد ال self يقوم ربنا سبحانه وتعالى يخلي الT حصللها elimination يبقى وجود ال B زى عدمه .. العبى براحتك، ليه؟.. الل B تتعرف على ال antigen،directly ..أدى واحد.

**تيجى تطلب الhelp من ال T helper متلاقيهاش.. تلاقيها deleted .. واحد هيقولى طب ايه اللى يخلى ال B تبقى لسه موجودة والT اللى بتتعرف على نفس ال antigen حصللها deletion ؟؟

** التعرف بيتم فى مكانين مختلفين .. التعرف بتاع الB بيتم فى ال bone marrow، زمان يعنى فى ال embryonic life ، ال maturation بيحصل فى الbone marrow .. لكن ال T lymphocytes بيتركوا ال bone marrow ويروحوا لل thymus عشان الmaturation، فممكن ال T تشوف ال antigen ال B مشافهاش، ممكن ال T تبقى eliminated وال B لسه موجودين، ده اسمه peripheral tolerance

** يعنى لو ربنا ساب جواك self-reactive B lymphocyte ممكن يتعاملوا مع ال self antigens يقوم يحرمهم من ال second signals، يشيل عنهم ال T help .. طب ولو ربنا سابلك T lymphocytes ! يحرمهم من ال second signal، يخلي ال antigen presenting cells يقولهم مش ت present ال self .. ولو تحت أى سبب هى present ال self components على سطحهم ما يطلعوش B7 عشان ما يدوش ال second signal، ولهذا ربنا علم ال T وال B lymphocytes الnaive ضبط النفس،علمهم لازم ياخدوا ايه؟ 2 signals .. الأولى انهم يـ recognize ال antigen والتانية انهم بال CD28 يشوفوا ال B7.. اللعب هنا مع ال B7، وعشان كدا شرحنالك لو ال B7 ما اتكونش ايه اللى يحصل؟؟ allergy .. shut down .. Unresponsiveness.. طالما حصل mutation لل immune system بتاعك ، وما زالت ال B أو ال T يـ show tolerance .. يبقى دى اسمها peripheral tolerance .. يبقى ال central

tolerance تحصل intrauterine بيحصل by نظرية ال deletion دى، elimination أو deletion of self reactive lymphocytes...لكن طالما الimmune system بقى mature وخرجت extrauterine يبقى الtolerance تبقى maintained بالperipheral mechanism، أسمه peripheral tolerance...لو ال B موجوده تحرم من الT help، ولو الT موجوده تحرم من الB7، وبعضكم مش مقتنع و هيرفع ايده زي فادي أهو، ويقولي...طب قدر الantigen كان T-independent والB موجوده! ما هيحصل autoimmune disease يا عم ... امال المرضى اللي بيجيلهم autoimmune disease بيجلهم ليه يعني !!! هو انا عايز احلفلك ان عمر ما هيحصل autoimmune !!!! امال اللي بيجيلهم بيجيلهم ليه !! أي بقى كلام يشذ عن اللي انت بتقوله ده يبقى autoimmune disease... أنا مش واقف أدافع ان المفروض ما يحصلش autoimmune disease... ما يحصل !! لكن انا ليه بقولك ما بيحصلش مابيحصلش عشان في tolerance ، central mechanism و peripheral mechanism ... أي اختراق لل central او الperipheral ما يحصل !! فاهمني !!

يعني هتقعدوا بقى في فوازير و تجهدوا روحكم،

قدر الantigen: - T-independant ! هيحصل autoimmune

قدر الantigen presenting cell طلعت B7! ما يحصل autoimmune .... امال الناس اللي بيجيلها autoimmune بيجلهل ليه !!! لأختراق النظريات ديه و الmechanisms دي، فمعندناش مانع ان واحد ما حصلش عنده، ما هو ربنا بيعلمنا، بيبتلي اللي جاله و يعلم اللي ما جالوش... عشان نعرف نقوللكم الكلمتين دول...

يبقى دا الcentral tolerance...طب ينفع نعمل induced tolerance!!

ينفع نعمل acquired أو induced tolerance، أه ... بصوا بقى تعريفه دا:-

induction of tolerance against certain antigens at any time during your life...

يعني انت اتولدت خلاص ما اقدرش ارجع بيك للintrauterine life، مقدرش أعملك central tolerance ينفع ا induce tolerance فيك بعد ما اتولدت؟ نعم، طب ايه الهدف امنع ايه؟ امنع الgraft rejection لسا قايلينها...احنا دخلنا الchapter دا من اخر جمله اتقالت في الgraft... ان انا اعمل antigen specific tolerance

واحد عنده hypersensitivity

١) أخليه يعتاد ال allergy اللي بيعمله ال hypersensitivity

٢) أمنع ال allergy، أمنع ال auto immune disease .

واحد حصل exaggerated response إزاي؟ أسيطر عليه، يبقى إذا

محاولة الـ induction of tolerance هي محاولة لمنع واحد من 3 actions حصلوا exaggerated في الجسم

١) أمنع ال hypersensitivity action

٢) أمنع ال autoimmune disease

3) أجيب ال antigen اللي عايز أعملك به tolerance، و احْقِنهوله بـ certain form في certain condition

هنقولكم ال condition دلوقتي.

لما ال antigen بدل ما يـ induce immune response يـ induce tolerance أسميه إيه؟؟

بَرْوزلي الكلمة دي "tolerogen""

مين هو ال tolerogen؟ يعني tolero gen يعني antigen عمل tolerance.

أسألكم سؤال صعب تعرفوا قيمة شابتر ١٣ ؟ في مقدمته قلنا لكم أنتم عشان undergraduate وصعبانين علينا هنستعمل كلمة immunogen و antigen ع إنهم نفس المعنى، عرفتم مع الوقت بقى لما كبرتم شوية، كنتم ساعتها كدة ما شاء الله يعني يادوبك كدة، أما كبرتم بقى شوية ينفع دلوقتي بقى أقولكم العلاقة بين antigen والـ immunogen

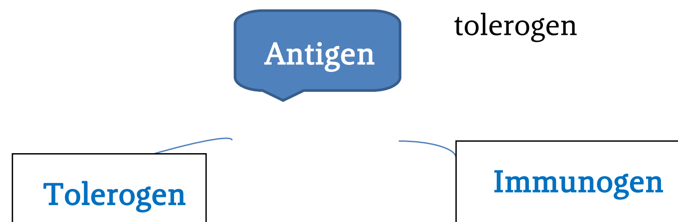
كل immunehen يبقى antigen وليس كل antigen يبقى immunogen

لإن ممكن ال antigen يعمل tolerance بدل ما يعمل immune response يبقى النوع من ال antigen اللي لو دخل الجسم يـ stimulate ال immune system هسميه immunogen

لكن اللي يخش يـ stimulate tolerance أويعمل tolerance يبقى اسمه tolerogen.

يبقى كل immunogen في الأصل antigen عارفين لو عايز أقسمها أعمل كدة

أكتب antigen فوق وأخرّج منه سهمين ال antigen قد يكون immunogen و قد يكون tolerogen



هاه؟ سهلة؟؟ كدة أفهمك إن كل aimmunogen أكيد antigen